

泌尿系统恶性肿瘤免疫检查点阻断治疗的进展

廖国祥¹, 董爽²

(1. 荆州市第三人民医院, 湖北 荆州 434100; 2. 湖北省肿瘤医院, 湖北 武汉 430079)

摘要:在肿瘤微环境中,免疫检查点分子过表达会抑制肿瘤特异性 T 细胞的免疫活性,促进肿瘤的进展。靶向检查点的抗体通过阻断受体—配体相互作用,可以恢复 T 细胞的抗肿瘤免疫活性。对内分泌治疗抵抗的前列腺癌,CTLA-4 抗体易普利姆玛(ipilimumab)单药的Ⅲ期试验中,总体结果为阴性。然而,在预后特征良好的亚组患者,可显著改善总体生存率。在 2015~2016 年, FDA 批准纳武单抗(nivolumab)治疗抗血管治疗后的晚期 RCC 患者;阿特朱单抗(attezolizumab)治疗转移性尿路上皮癌患者。而且也报道了 avelumab(PD-L1 抑制剂)和派姆单抗(pembrolizumab)治疗泌尿系统癌症的数据。尽管存在一些差异,在转移性尿路上皮癌铂类治疗后,反应率均优于历史上的细胞毒化疗。此外,PD-L1 高表达的肿瘤患者反应率接近 30%,而且比化疗有更好的耐受性,3 或 4 度毒性发生率小于 15%。也有研究结果鼓励新的免疫疗法联合,与传统的抗癌药物联合治疗的临床试验。然而,也不是在每一个癌症患者都有反应。因此,根据免疫检查点阻断生物机制的科学认识,需要预计单药治疗和联合治疗的生物标志物,并提供早期治疗反应指标。

主题词:泌尿系统肿瘤;免疫检查点

中图分类号: R737.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)02-0140-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.02.B013

Advances in Immune Checkpoint Blockade Therapy for Urinary System Cancer

LIAO Guo-xiang¹, DONG Shuang²

(1. The Third People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou 434100, China; 2. Hubei Provincial Tumor Hospital, Wuhan 430079, China)

Abstract: Over-expression of immune checkpoint molecules in tumor microenvironment inhibits the activity of tumor-specific T cells and promotes tumor progression. Checkpoints-targeted antibodies can restore the antitumor activity of T cells by blocking the receptor-ligand interactions. The clinical trial of CTLA-4 antibody ipilimumab monotherapy showed negative results for endocrinotherapy-resistant prostate cancer; however, for subgroups of prostate cancer with good prognostic features it can significantly improve overall survival. US FDA approved nivolumab for advanced renal cell carcinoma (RCC) patients after anti-angiogenic therapy and atezolizumab(PD-L1 inhibitor) for metastatic urothelial cancer in 2015~2016. It is also reported data about PD-L1 inhibitors avelumab and pembrolizumab for urinary system cancer; although there are some discrepancies, their response rates seem to be superior to cytotoxic chemotherapy for metastatic urothelial cancer after platinum-based therapy. In addition, the response rate in patients with positive expression of PD-L1 is nearly 30% with better tolerance. The results in clinical trials are encouraged for new immune therapy combined with conventional anti-cancer drugs. Based on the biological mechanisms of immune checkpoint block, it is important to find biomarkers for monotherapy or combination therapy and to provide early indicators of therapeutic response.

Subject words: urinary system cancer; immune checkpoint

免疫系统和肿瘤之间的相互作用是由一个复杂的生物通路网络调控的。为了生存和增殖,肿瘤采取

积极的免疫逃逸策略,保护自身不受免疫系统的攻击。这些策略包括调节免疫细胞、免疫细胞因子和趋化因子,以及下调免疫功能的免疫检查点的通路。恢复抗肿瘤免疫功能,必须绕过、抑制或消除免疫逃逸机制。近年来,采用免疫检查点阻断药物对肿瘤进行

通讯作者: 董爽,住院医师,硕士;湖北省肿瘤医院肿瘤内科,湖北省武汉市洪山区卓刀泉南路 116 号(430079);E-mail: dongshuang_2008@163.com

收稿日期: 2016-08-05; **修回日期:** 2016-10-13

治疗已经取得了长足的发展,本文主要论述这些药物在泌尿系统恶性肿瘤方面的研究进展。

1 免疫检查点

1.1 CTLA-4

1980年,首次在T细胞上发现CD28,是共刺激受体免疫球蛋白家族的最初成员。CD28的配体B7-1(CD80)和B7-2(CD86)分别于1991年和1993年被克隆出来。B7-1或者B7-2与CD28结合,随后与TCR链接,是原始T细胞激活的共刺激信号,CD28⁺敲除和B7-1⁻B7-2⁻双重敲除的裸鼠明显缺乏T细胞反应,提示CD28在体内起到不可缺少的作用^[1]。

CTLA-4也是免疫球蛋白基因家族中的成员,于1987年被克隆,早期已认识到与CD28特征类似。然而,花了数年才发现,CTLA-4在减弱T细胞激活中具有独特作用。与CD28一样,CTLA-4也结合B7-1和B7-2,不过有更高的亲和力。使用交叉连接抗体链接TCR,CD28和CTLA-4的实验发现,CTLA-4可作为CD28调节的共刺激反应的负性调节分子。CTLA-4链接于激活的T细胞,抑制细胞因子合成和细胞增殖。CTLA-4⁻敲除的裸鼠出现过度增殖的淋巴细胞扩增,导致出生3周后发生死亡,提示体内CTLA-4发挥一个关键的负性调节功能^[1]。

CTLA-4表达于活化的CD8⁺T细胞。然而,它的主要生理作用似乎是通过CD4⁺T细胞发挥,包括下调辅助性T细胞(T_H)的细胞活性,以及增强调节性T细胞(Treg细胞)的免疫抑制活性。阻断CTLA-4导致依赖于T_H细胞的免疫反应广泛增强。

1.2 PD-1/PD-L1

PD-1是T细胞表面另一个重要的抑制性受体,与CD28和CTLA-4具有同源性,因最初在凋亡的T细胞淋巴瘤中发现,并能促进程序性细胞死亡而命名。PD-1胞内段含有1个免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif,ITIM)和1个免疫受体酪氨酸转换基序(immunoreceptor tyrosine-based switch motif,ITSM)。ITSM基序介导了SHP家族磷酸酶的募集以及对T细胞活化信号的抑制。PD-1有两个结合配体:PD-L1(B7-H1、CD274)和PD-L2(B7-DC、CD273)。PD-1的表达范围比CTLA-4更广,除了T细胞亚群,还包括B细胞和自

然杀伤(NK)细胞^[2]。

PD-L1和PD-L2表达于许多人类肿瘤,肿瘤细胞可以通过表达PD-L1进而与PD-1结合抑制T细胞活化,逃避免疫细胞的杀伤,因此,阻断PD-1可以提高效应T细胞和NK细胞在肿瘤组织中的活性。PD-L1的表达水平可能与患者的预后紧密相关^[3]。近年来,PD-1/PD-L1抑制剂在临床试验取得了超预期的疗效,使之成为了肿瘤免疫治疗中最闪亮的明星^[4-6]。

目前,PD-1抑制剂派姆单抗和纳武单抗已经通过美国FDA批准用于治疗晚期恶性黑色素瘤和非小细胞肺癌患者。此外,作用于PD-L1的抑制剂也取得了进展,阿特朱单抗(商品名Tecentriq)于2016年5月获得FDA批准用于转移性尿路上皮癌的二线治疗,其他靶向于PD-L1的制剂(其中包括融合蛋白)也正在进行临床试验。

2 CTLA-4 阻断抗体药物在泌尿系统肿瘤中的应用

2.1 前列腺癌

临床前研究表明,抗CTLA-4抗体易普利姆玛是前列腺癌潜在的抗肿瘤药物。在1/2期试验,单独CTLA-4阻断治疗晚期去势抵抗的前列腺癌(CRPC)中,约15%的病例出现生化反应(PSA下降>50%)。易普利姆玛与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子或疫苗结合,似乎可以提高反应率到20%~50%,而且没有增加免疫相关不良事件^[7]。

2014年,一个Ⅲ期RCT,在799例转移性CRPC中评估易普利姆玛(10mg/kg,每3周1次,共4个周期)对比安慰剂的疗效。中位随访时间不到12个月,虽然易普利姆玛未能延长中位生存期(11.2个月 vs 10.0个月, $P=0.053$)。然而,亚组分析表明,在预后特征良好和转移负荷不大的患者中,易普利姆玛可能改善OS。在预后特征良好的患者中,与安慰剂相比,易普利姆玛显著改善OS(风险比HR=0.64, $P=0.0038$)与PFS(4.0个月 vs 3.1个月, $P<0.001$)。另一个关键点是接受易普利姆玛的患者出现了延迟获益。易普利姆玛组和安慰剂组之间的短期OS没有差异,生存曲线在5个月后开始出现差异。易普利姆玛组2年OS率为26.2%,而安慰剂组只有15%。因此,

继续生存随访是必要的,可能为证明阻断该免疫检查点为 mCRPC 患者提供生存优势提供有力证据^[8]。

在未化疗过的前列腺癌的新辅助治疗方面,大量的临床研究正在进行早期评估易普利姆玛的效果(NCT01194271, NCT01057810)。另一个 CTLA4 抗体曲美母单抗(tremelimumab),在 I 期临床试验中,11 例接受局部治疗后出现生化复发的患者,联合比卡鲁胺,发现 3 例患者出现 PSA 增加的时间延长^[9]。

2.2 肾 癌

在肾癌,使用 IL-2 的免疫治疗的客观反应率为 20%。尽管反应率相对较低,但少数患者获得治愈,导致研究者对肾癌免疫治疗的持续兴趣。到目前为止,在转移性肾细胞癌,三个临床试验评估了易普利姆玛或曲美母单抗的疗效与毒性。

易普利姆玛的第一个 I 期试验,只报道治疗黑色素瘤(113 例)或肾癌(50 例)患者混合组发生自身免疫性脑下垂体炎的概率。随后的 II 期试验入组 61 例转移性肾细胞癌(RCC)患者,研究易普利姆玛的安全性及反应率。根据实体瘤疗效评价标准(RECIST),客观部分缓解率为 12.5%(5/40)。但 33% 的患者经历了 III 或 IV 级的免疫相关毒性,以前未接受过 IL-2 治疗的免疫毒性更严重,也与肿瘤缩小和持续时间有关^[10]。在一个 I 期剂量递增试验,3 种不同剂量(6、10、15mg/kg)的曲美母单抗分别联合舒尼替尼治疗 28 例转移性肾细胞癌。结果显示,21 例患者可评价肿瘤反应,其中 9 例(43%)有客观部分反应。然而,3 例患者出现了未预见的急性肾功能衰竭,因此不推荐曲美母单抗>6mg/kg+舒尼替尼 37.5mg 联合^[11]。

2.3 膀胱癌

易普利姆玛在膀胱癌的研究正在进行评估,一个小样本的临床试验研究中,12 例肌层浸润性膀胱癌进行根治性膀胱切除术之前,随机接受易普利姆玛剂量为 3mg/kg 和 10mg/kg (分别 6 例),2 个周期,发现安全性可以接受,并有可衡量的免疫反应(肿瘤组织和循环中存在高水平的 CD4(+)ICOS(hi)T 细胞)^[12]。尚需要进一步的试验,以评估这种改变对肿瘤学和病理学的影响。最近,一项包括 36 例晚期尿路上皮癌的 II 期临床试验中,给予 2 个周期 GP 方案化疗,随后 2 个周期 GP 联合易普利姆玛,结果显示,最常见的 3~4 级免疫相关的不良事件是结肠炎(6%)、垂

体炎(3%)、甲状腺功能亢进症(1%)和皮疹(1%)。反应率是 64%(23/36),中位 PFS 为 8 个月。但需要进一步分析易普利姆玛对生存的影响^[13]。

3 PD-1 和 PD-L1 阻断抗体药物在泌尿系统肿瘤中的应用

与 CTLA-4 调节 T 细胞活化相反,PD-1 的主要作用是限制 T 细胞在外周组织炎症反应中的活性,并限制自身免疫。PD-1 在 Treg 细胞中高表达,它可以在配体的存在下进行增殖。因此,由于许多肿瘤有 Treg 细胞浸润,阻断 PD-1 通路可能通过减少肿瘤内 Treg 细胞的数量和/或抑制其活性,从而增强抗肿瘤免疫反应。

3.1 前列腺癌

最近的一项多中心 I 期临床试验,评估纳武单抗的有效性和安全性,这是一种完全人源化抗 PD-1 抗体,研究包括 296 例晚期肿瘤患者。只有 17 例 CRPC 患者被纳入并接受纳武单抗治疗^[14]。在黑色素瘤、肺癌、RCC 患者中观察到抗肿瘤活性,而 CRPC 没有发现客观反应。免疫组化染色探测 PD-L1 的表达,已被建议用于解释抗肿瘤活性的差异。虽然前列腺周围的 T 细胞 PD-1 阳性,但是前列腺癌的 PD-L1 呈低水平表达。Topalian 等^[14]人的研究中,所有 CRPC 病例的 PD-L1 表达染色均为阴性,与以前的免疫组织化学结果一致。正在进行的 I B 期/II 期试验旨在探索这些 PD-1/PD-L1 药物在前列腺癌中的应用(NCT01420965, NCT00730639)。

3.2 肾 癌

PD-1 表达于多种肿瘤浸润淋巴细胞,并与总体风险和癌症特异性死亡率的增加独立相关。

在一项评估纳武单抗治疗实体瘤(包括 mRCC)的 I 期临床试验中^[15],给予起始剂量纳武单抗为 1mg/kg,然后扩大到 3~10mg/kg。33 例 mRCC 中,1.0mg/kg 的反应率为 24%(4/17),而 10.0mg/kg 为 31%(5/16)。27%(9/33)的患者观察到疾病稳定(超过 24 周或更长的时间),反应持续时间为 8~22 个月。所有 296 例患者中,14% 的有 3~4 级药物相关的不良事件(AE),如腹泻(11%)、皮疹(12%)、皮肤瘙痒(9%)、肺炎(3%)、高丙氨酸(4%)或门冬氨酸转氨酶(3%)水平或促甲状腺激素(3%)。垂体炎(2%)和

甲状腺功能亢进(1%)内分泌紊乱罕见。

依据上述研究结果,发起了大型Ⅲ期试验(CheckMate 025),821例转移性或晚期RCC(抗血管治疗后),随机接受纳武单抗(3mg/kg,每2周1次)与依维莫司(10毫克,PO,每日1次)。中位总生存期纳武单抗为25.0个月,依维莫司19.6个月。纳武单抗与依维莫司的死亡风险比为0.73($P=0.002$)。纳武单抗比依维莫司的客观缓解率更高(25% vs 5%, $P<0.001$)。中位无进展生存期纳武单抗为4.6个月和依维莫司4.4个月。纳武单抗的3或4级治疗相关不良事件的发生率为19%,而依维莫司为37%,纳武单抗最常见的事件是疲劳(2%),依维莫司最常见的事件是贫血(8%)^[16,17]。因此FDA批准纳武单抗用于治疗抗血管治疗后的晚期RCC患者。

随后对这些患者的生活质量评估发现,在FK-SI-DRS得分方面,纳武单抗治疗有55%的患者(200/361)有临床意义的健康相关生活质量的改善(即基线至少增加了2分),而依维莫司仅37%(126/343, $P<0.000$)。出现健康相关生活质量改善的时间更短,纳武单抗中位为4.7个月,依维莫司患者未达到中位数^[18]。

阿特朱单抗是PD-L1的阻断抗体,入组70例转移性RCC(63例透明细胞,7例非透明细胞癌)Ⅰ期临床试验中^[19],3级治疗相关和免疫调节的不良事件发生率为分别为17%和4%。63例肾透明细胞癌患者OS(平均28.9个月)和PFS(中位数5.6个月),62例患者可评价客观缓解率为15%。依据PD-L1 IC表达(依据IC1/2/3评估:N=33;18%,而IC0:N=22,9%)。初步数据表明,阿特朱单抗安全性好,具有一定的疗效。PD-L1的表达可能是一个生物标志,预测对PD-1和PD-L1抑制剂的反应。

3.3 膀胱癌

尿路上皮癌中,PD-L1的表达与肿瘤的侵袭性密切相关,可预测肿瘤患者的术后死亡率,而且PD-L1可能是肌层浸润性膀胱癌的一个有效免疫治疗靶点。

阿特朱单抗的Ⅱ期临床试验中^[20],筛选了486例患者,这些患者中,311例接受阿特朱单抗治疗。在肿瘤微环境中浸润免疫细胞的PD-L1的表达状态用依据百分比定义:IC0(<1%)、IC1($\geq 1\%$, <5%)、IC2/3($\geq 5\%$)。阿特朱单抗治疗总体反应率由独立小组评审,客观缓解率在IC2/3组中为26%(95%

CI:18~36),IC1为18%(95%CI:13~24),310例患者总有效率为15%。通过11.7个月随访,45例有反应的患者中,38例(84%)仍然存在疗效。探索性分析显示,癌症基因组图谱(TCGA)亚型和负载突变是预测阿特朱单抗反应的独立因素。3-4级治疗相关不良事件,其中疲劳是最常见的,发生在16%患者(50/310)。3-4级免疫调节的不良事件发生率为5%(15/310),包括肺炎、肝炎。

阿特朱单抗显示,晚期膀胱癌患者具有持久的活性和良好的耐受性。免疫细胞上的PD-L1的表达增加水平与增加的响应相关联。因此FDA于2016年5月批准阿特朱单抗1200mg/3周二线治疗转移性尿路上皮癌患者。

另一个PD-L1阻断抗体,Durvalumab,Ⅰ期临床试验入组61例晚期膀胱癌患者(40例PD-L1阳性,21例PD-L1阴性),任何等级的最常见的与治疗相关的不良事件(AE)是疲劳(13.1%)、腹泻(9.8%)和食欲下降(8.2%)。1例出现治疗相关的AE(急性肾损伤),导致治疗中断。42例可评估的患者中,ORR为31.0%,在PD-L1阳性亚组达46.4%,而PD-L1阴性亚组为0。13例有反应的患者中,12例反应正在进行中。提示Durvalumab对于PD-L1阳性的尿路上皮膀胱癌患者,严重副作用可管理,而且证据支持临床疗效^[21]。

在2015~2016年,已经报道了阿特朱单抗(PD-L1的抑制剂)、avelumab(PD-L1的抑制剂)和派姆单抗(PD-1的抑制剂)治疗尿路上皮癌的数据。尽管存在一些差异,但是在转移性尿路上皮癌铂类治疗后,所有三种药物的反应率均优于历史上的细胞毒化疗。此外,PD-L1高表达的肿瘤患者反应率接近30%。另外,所有三种药物比化疗有更好的耐受性:3或4度毒性发生率小于15%。最后,2016完成的一项2期临床试验,易普利姆玛联合顺铂+吉西他滨治疗未化疗转移性尿路上皮癌患者,如发现化疗不抑制免疫治疗易普利姆玛的作用,将开启进一步联合治疗的大门^[22]。

4 结论和展望

在重度预处理的泌尿系统癌症患者,免疫检查点抑制剂提供了持久的反应率。在前列腺癌中,越来越多的数据支持抗CTLA-4抗体的抗肿瘤作用,无论

单独使用或与其他免疫疗法相结合。最近的Ⅲ期临床试验中,评估易普利姆玛治疗去势抵抗性前列腺癌的结果为阴性;然而,在有利特点的癌症患者中观察到有一定反应率,鼓励进一步的研究和更长时间的随访。在肾癌和膀胱癌,PD-1/PD-L1抑制剂显示出安全性和抗肿瘤活性,具有最令人鼓舞的结果。

泌尿系肿瘤免疫治疗领域持续发展,一些正在进行的试验,研究免疫疗法的组合和免疫单药治疗与传统的抗癌药物的组合,结果拭目以待。此外,新药物的持续发展,强调需要改善对免疫疗法反应的预测,并优化治疗方式的顺序。活性衡量和相关标志物的确定,应该被纳入新的临床试验,以指导治疗决策。

参考文献:

- [1] Krummel MF, Allison JP. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation [J]. *J Exp Med*, 1995, 182(2):459-465.
- [2] Keir ME, Francisco LM, Sharpe AH, et al. PD-1 and its ligands in T-cell immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(3):309-314.
- [3] Fankhauser CD, Curioni-Fontecedro A, Allmann V, et al. Frequent PD-L1 expression in testicular germ cell tumors [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(3):411-413.
- [4] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10031):1909-1920.
- [5] McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8):833-842.
- [6] Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer[J]. *Nature*, 2014, 515(7528):558-562.
- [7] Fong L, Kwek SS, O'Brien S, et al. Potentiating endogenous antitumor immunity to prostate cancer through combination immunotherapy with CTLA-4 blockade and GM-CSF[J]. *Cancer Res*, 2009, 69:609-615.
- [8] Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7):700-712.
- [9] McNeel DG, Smith HA, Eickhoff JC, et al. Phase I trial of tremelimumab in combination with short-term androgen deprivation in patients with PSA-recurrent prostate cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(7):1137-1147.
- [10] Yang JC, Hughes M, Kammula U, et al. Ipilimumab (anti-CTLA4 antibody) causes regression of metastatic renal cell cancer associated with enteritis and hypophysitis[J]. *J Immunother*, 2007, 30(8):825-830.
- [11] Rini BI, Stein M, Shannon P, et al. Phase 1 dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2011, 117(4):758-767.
- [12] Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(10):2861-2871.
- [13] Galsky MD, Hahn NM, Albany C, et al. Phase II trial of gemcitabine + cisplatin + ipilimumab in patients with metastatic urothelial cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl 2):abstract 357.
- [14] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2443-2454.
- [15] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(19):3167-3175.
- [16] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19):1803-1813.
- [17] Motzer R, Sharma P, McDermott D, et al. CheckMate 025 phase III trial: outcomes by key baseline factors and prior therapy for nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC)[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (Suppl 2) :abstr 498.
- [18] Cella D, Grünwald V, Nathan P. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(7):994-1003.
- [19] McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase Ia study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(8):833-842.
- [20] Hoffmann-Censits J, Grivas P, Van Der Heijden, et al. IMvigor 210, a phase II trial of atezolizumab (MPDL3280A) in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC) [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl 2S):abstr 355.
- [21] Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, pii: JCO679761.
- [22] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10031):1909-1920.